

WPI Acc No: 1984-095975/198416

XRAM Acc No: C84-040801

Prepn. of herbicidal substd. tetrahydro-pyrimidino derivs. - by reacting N,N'-disubstd. urea with 1,3-dihaloalkane in presence of strong base and catalyst

Patent Assignee: BAYER AG (FARB)

Inventor: HEINEMANN U

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3237479	A	19840412	DE 3237479	A	19821009	198416 B

Priority Applications (No Type Date): DE 3237479 A 19821009

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3237479	A	24		

Abstract (Basic): DE 3237479 A

The prepn. of cpds. of formula (I) comprises reacting a cpd. of formula (II) with a cpd. of formula (III), in the presence of a diluent, a strong base and a catalyst, at 20-160 deg.C, (where Ar1 and Ar2 are each opt. substd. aryl; R1, R2 and R3 are H or lower alkyl; Hal1 and Hal2 are each halogen).

Pref. reaction is at 60-150 deg.C. Pref. the diluent is a dipolar aprotic solvent, the strong base is an alkali metal hydroxide and the catalyst is an alkali metal iodide. Pref. 0.8-1.0 mol (III) and 1.8-2.4 mol equiv. of the strong base are used per mol (II).

The starting materials (II) are easily obtd. in higher purity and more quantitative yields than is possible for the N-monoalkylated aromatic amines used as starting material in previous processes. (I) can be prep'd. by a single stage reaction and avoids the use of the toxic phosgene or diphosgene used in a previous process.

BEST AVAILABLE COPY

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3237479 A1

27748

⑯ Int. Cl. 3:

C07D 239/10

⑯ Aktenzeichen: P 3237479.8
⑯ Anmeldetag: 9. 10. 82
⑯ Offenlegungstag: 12. 4. 84

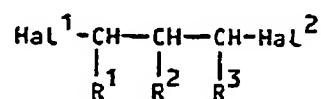
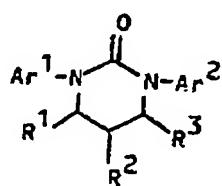
DE 3237479 A1

⑯ Anmelder:
Bayer AG, 5090 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:
Heinemann, Ulrich, Dipl.-Chem. Dr., 5600 Wuppertal,
DE

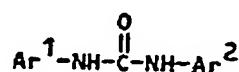
⑯ Verfahren zur Herstellung von substituierten Tetrahydropyrimidinonderivaten

Bekannte, herbizid wirksame, substituierte Tetrahydropyrimidinonderivate der allgemeinen Formel



in welcher
 Hal^1 und Hal^2 gleich oder verschieden sind und für Halogen
stehen, in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Ge-
genwart einer starken Base sowie gegebenenfalls in Ge-
genwart eines Katalysators bei Temperaturen zwischen
 $+20^\circ\text{C}$ und $+160^\circ\text{C}$ umgesetzt.

in welcher
 Ar^1 und Ar^2 gleich oder verschieden sind und für gege-
benenfalls substituiertes Aryl stehen und
 R^1 , R^2 und R^3 für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen,
werden nach einem neuen Verfahren erhalten, indem man
N,N'-disubstituierte Harnstoffe der allgemeinen Formel II,



mit 1,3-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel III

DE 3237479 A1

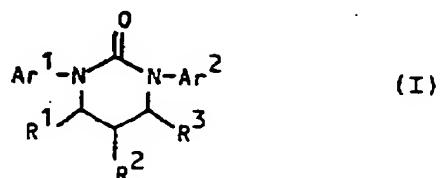
ORIGINAL INSPECTED

BUNDESDRUCKEREI 02. 84 408 015/292

12/70

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Tetrahydropyrimidinonderivaten der allgemeinen Formel

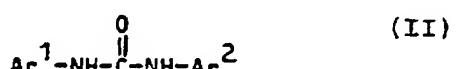


5 in welcher

Ar¹ und Ar² gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Aryl stehen und

10 R¹, R² und R³ für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen,

dadurch gekennzeichnet, daß man N,N'-disubstituierte Harnstoffe der allgemeinen Formel (II),



in welcher

15 Ar¹ und Ar² die oben angegebene Bedeutung haben,

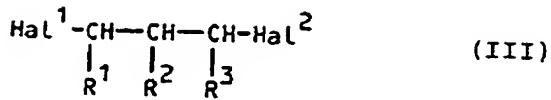
mit 1,3-Dihalogensalkanen der allgemeinen Formel (III),

Le A 21 978

BAD ORIGINAL

- 22 -

-2-



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und
 Hal^1 und Hal^2 gleich oder verschieden sind und für
 5 Halogen stehen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart
 einer starken Base sowie gegebenenfalls in Gegenwart
 eines Katalysators bei Temperaturen zwischen 20°C und
 160°C umgesetzt.

10 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 daß man bei Temperaturen zwischen 60 und 150°C ar-
 beitet.

15 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 daß man als Verdünnungsmittel ein dipolar aproti-
 sches Lösungsmittel verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 daß man als starke Base ein Alkalimetallhydroxid
 verwendet.

20 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
 daß man als Katalysator ein Alkalimetalliodid ver-
 wendet.

Le A 21 978

3237479

- 23 -

-3-

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß man pro Mol N,N'-disubstituierten Harnstoff der
Formel (II) 0,8-1,0 Mol 1,3-Dihalogenalkan der Formel
(III) und 1,8-2,4 Moläquivalente der starken Base
einsetzt.

5

Le A 21 978

- 4 -

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
 Zentralbereich
 Patente, Marken und Lizenzen
 5090 Leverkusen, Bayerwerk
 "B. 11, B2
 Bi/AB
 IVa

Verfahren zur Herstellung von substituierten Tetrahydropyrimidinon-
 derivaten

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von be-
 kannten herbiziden substituierten Tetrahydropyrimidinonen.

Es ist bereits bekannt, daß man herbizid wirksame substituierte
 Tetrahydropyrimidinone erhält, wenn man

5 a) N-(3-Hydroxypropyl)-aniline zunächst mit Arylisocyanaten, dann
 mit einem Halogenierungsmittel und darauf mit einem Alkalimetall-
 hydroxid umsetzt oder wenn man
 b) N-(3-Halogenpropyl)-aniline zunächst mit Arylisocyanaten und
 dann mit einem Alkalimetallhydroxid umsetzt oder wenn man
 10 c) N,N'-Diaryl-1,3-diaminopropane mit Phosgen oder Diphosgen um-
 setzt
 (vgl. EP-A1-0 058 868).

Allen drei Verfahren ist gemeinsam, daß als Ausgangsprodukte
 N-monoalkylierte aromatische Amine benötigt werden. N-monoalkylier-
 te aromatische Amine erhält man jedoch durch direkte Alkylierung
 nur, wenn man bei sehr hohem Aminüberschuß gegenüber dem Alkylier-
 ungsmittel sehr lange Reaktionszeiten in Kauf nimmt, wobei die
 Ausbeuten und Reinheit der Reaktionsprodukte trotzdem in der Regel

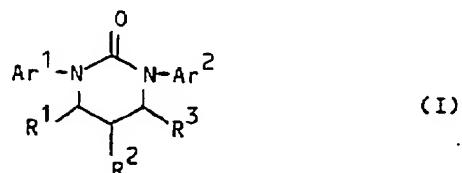
Le A 21 978

- 2 -
- S -

nicht befriedigend sind [vgl. z.B. J.org.Chemistry 27, 178 (1962) : Reaktionszeit : 12 Tage, Ausbeuten : ca. 50 - 70 % der Theorie, aufwendige destillative Abtrennung von Nebenprodukten].

5 Günstigere Ausbeuten an N-monoalkylierten aromatischen Aminen erhält man nach vorheriger Acylierung des Stickstoffatoms. Der Acylrest muß dann nach erfolgter Alkylierung wieder abgespalten werden (vgl. z.B. DE-OS 2 919 741).

10 Es wurde nun gefunden, daß man bekannte, herbizid wirksame, substituierte Tetrahydropyrimidinonderivate der allgemeinen Formel (I)

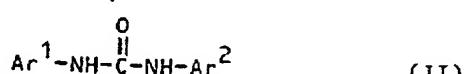


in welcher

Ar¹ und Ar² gleich oder verschieden sind und für gegebenenfalls substituiertes Aryl stehen und

R¹, R² und R³ für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen,

15 erhält, wenn man N,N'-disubstituierte Harnstoffe der allgemeinen Formel (II),



in welcher

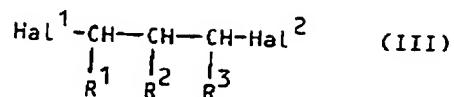
Ar¹ und Ar² die oben angegebene Bedeutung haben,

Le A 21 978

- 2 -

- 6 -

mit 1,3-Dihalogenalkanen der allgemeinen Formel (III),



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und

5 Hal^1 und Hal^2 gleich oder verschieden sind und für Halogen stehen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart einer starken Base sowie gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators bei Temperaturen zwischen $+20^\circ$ und $+160^\circ\text{C}$ umgesetzt.

10 Es ist als ausgesprochen überraschend anzusehen, daß man die herbizid wirksamen, substituierten Tetrahydropyrimidinonderivate auf diesem Wege in befriedigenden Ausbeuten erhält, da unter diesen Reaktionsbedingungen mit einer Vielzahl von Konkurrenz- und Nebenreaktionen, wie z.B. Zweifachalkylierung statt Ringschluß, Eliminierung

15 von Halogenwasserstoff mit Ausbildung von Doppelbindungen oder Verseifung der Halogenfunktionen zu Alkoholen, gerechnet werden mußte, die in unterschiedlichen Kombinationen zu einer großen Zahl von möglichen Reaktionsprodukten führen können.

Das erfindungsgemäße Verfahren besitzt gegenüber den bekannten 20 Verfahren den Vorteil, daß die als Ausgangsstoffe benötigten N,N' -disubstituierten Harnstoffe in hoher Reinheit und quantitativer Ausbeute auf einfachstem Wege zugänglich sind, z.B. durch Umsetzen von entsprechenden aromatischen Aminen mit aromatischen Isocyanaten (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 25 Band 8, S. 157, 4. Auflage 1952).

Le A 21 978

- 4 -

- 7 -

Ein weiterer Vorteil ist die Einfachheit der einstufigen Reaktionsführung, wobei gegenüber dem bereits bekannten einstufigen Verfahren c) mit N,N'-Diaryl-1,3-diaminopropan die Verwendung des hochtoxischen Phosgens bzw. Diphosgens und damit aufwendige sicherheitstechnische Einrichtungen vermieden werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren stellt somit einen überraschenden Fortschritt gegenüber dem Stand der Technik dar.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens erhält man vorzugsweise Verbindungen der Formel (I), in welcher

10 Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander für α -Naphthyl oder für gegebenenfalls einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Phenyl stehen, wobei als Substituenten vorzugsweise infrage kommen: Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylcarbonyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, außerdem für Nitro, Cyano, Halogenalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5 Halogenatomen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, und Phenoxy und

15 15 R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen.

20 R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen.

Besonders bevorzugt erhält man Verbindungen der Formel (I), in welcher

25 Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander für α -Naphthyl oder für gegebenenfalls ein- bis dreifach gleich oder verschieden substituiertes Phenyl stehen, wobei als Substituenten besonders bevorzugt sind: Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Me-

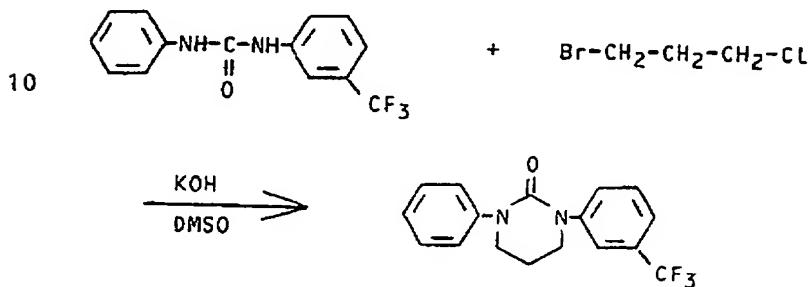
Le A 21 978

- 5 -

- 8 -

thylthio, Phenoxy, Nitro, Cyano, Acetyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl und Trifluormethyl und R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Methyl stehen.

5 Verwendet man als Ausgangsstoffe beispielsweise N-Phenyl-N'-(3-trifluormethylphenyl)-harnstoff und 1-Brom-3-chlorpropan sowie Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel und Kaliumhydroxid als Base, so kann die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ablaufende Reaktion durch das folgende Formelschema dargestellt werden :



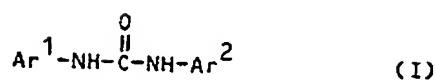
Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe zu verwendenden N,N' -disubstituierten Harnstoffe sind durch die Formel (II) allgemein definiert. In dieser Formel stehen Ar^1 und Ar^2 vorzugsweise für diejenigen Reste, welche bei der Beschreibung der entsprechenden Reste in Formel (I) als bevorzugt angegeben wurden.

15

Le A 21 978

- 6 -
- 9 -

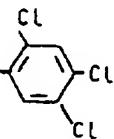
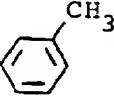
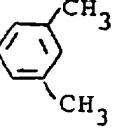
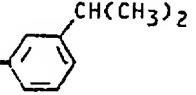
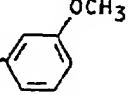
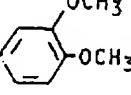
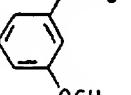
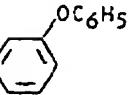
Als Beispiele für Ausgangsverbindungen der Formel (I) seien genannt:
Tabelle 1



Ar^1	Ar^2
	
	
	
	
	
	

- T -
- 10 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

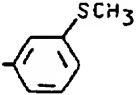
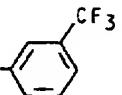
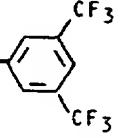
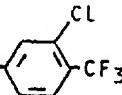
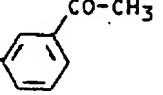
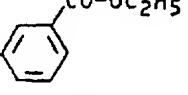
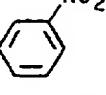
Ar ¹	Ar ²
	
	
	
	
	
	
	
	
	

Le A 21 978

BAD ORIGINAL

- 8 -
- M -

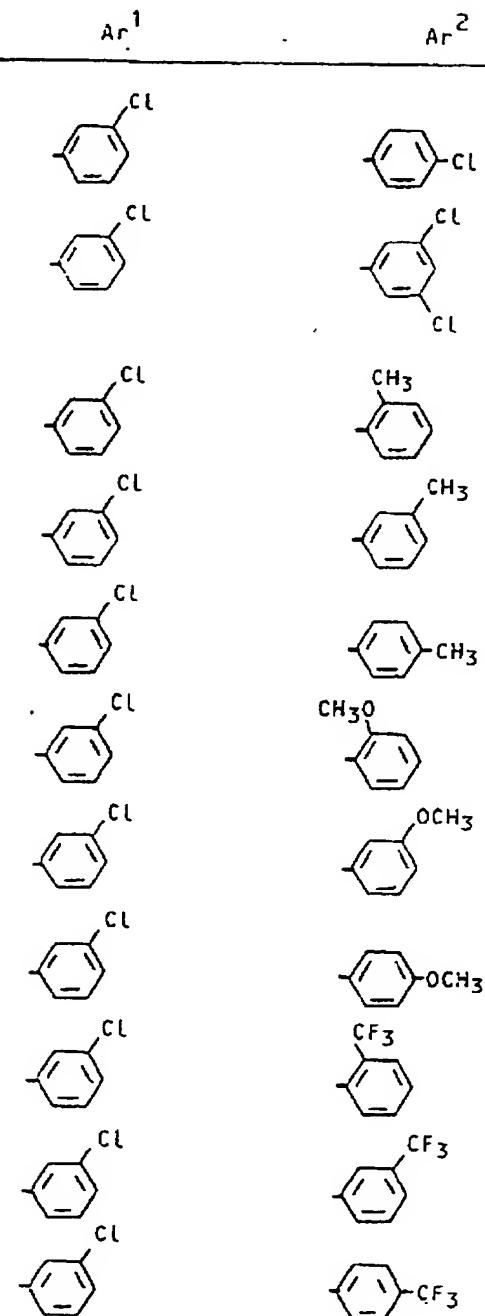
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Ar ¹	Ar ²
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

- 8 -

- 12 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)



Le A 21 978

- 10 -

- 13 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Ar^1	Ar^2

Le A 21 978

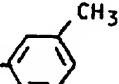
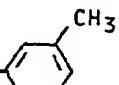
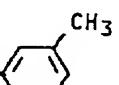
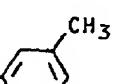
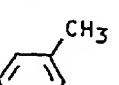
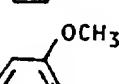
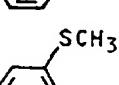
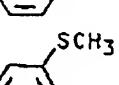
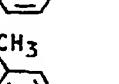
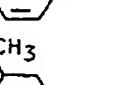
- A1 -
- A4 -Tabelle 1 (Fortsetzung)

Ar ¹	Ar ²

Le A 21 978

- 12 -
- 15 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Ar ¹	Ar ²
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

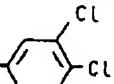
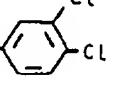
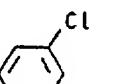
Le A 21 978

3237479

- 15 -

- 16 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Ar^1	Ar^2
	
	
	

Le A 21 978

- 14 -
- 17 -

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt [vgl. z.B. Ber. dtsch. Chem. Ges. 25, 1366 (1892); J. Chem. Soc. 79, 105 (1901)], oder können nach analogen Verfahren auf einfache Weise hergestellt werden, indem man z.B. aromatische Amine der Formel (IV),

5



in welcher

Ar^1 die in der Erfindungsdefinition angegebene Bedeutung hat,

mit Isocyanaten der Formel (V),

10

in welcher

Ar^2 die in der Erfindungsdefinition angegebene Bedeutung hat,

gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, wie z.B. Dichlormethan, bei Temperaturen zwischen -20°C und +100°C zur Reaktion bringt.

15

Die weiterhin als Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten 1,3-Dihalogenpropane sind durch die Formel (III) allgemein definiert. In dieser Formel stehen Hal^1 und Hal^2 unabhängig voneinander vorzugsweise für Chlor, Brom oder Jod und R^1 , R^2 und R^3 vorzugsweise für diejenigen Reste, welche bei der Beschreibung der entsprechenden Reste in Formel (I) als bevorzugt angegeben sind.

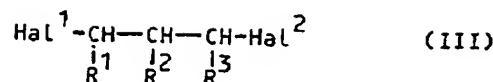
20

Als Beispiele für Ausgangsverbindungen der Formel (III) seien genannt :

Le A 21 978

- 15 -

- 19 -

Tabelle 2

R^1	R^2	R^3	Hal^1	Hal^2
CH_3	H	H	Cl	Cl
CH_3	H	H	Cl	Br
CH_3	H	H	Br	Br
CH_3	H	H	Br	J
CH_3	H	H	J	J
CH_3	H	H	J	Cl
H	CH_3	H	Cl	Cl
H	CH_3	H	Cl	Br
H	CH_3	H	Br	Br
H	CH_3	H	Br	J
H	CH_3	H	J	J
H	CH_3	H	J	Cl
H	H	CH_3	Cl	Br
H	H	CH_3	Br	J
H	H	CH_3	J	Cl

Die Verbindungen der Formel (III) sind allgemein bekannte Verbindungen der organischen Chemie.

Le A 21 978

BAD ORIGINAL

- 16 -

• 19.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Gegenwart eines geeigneten Verdünnungsmittels durchgeführt. Als solche kommen praktisch alle inerten Solventien in Frage. Bevorzugt verwendet werden dipolar aprotische Lösungsmittel, 5 wie z.B. Acetonitril oder Propionitril, Dimethylformamid, N-Methylformanilid, Dimethylsulfoxid, Aceton, Butanon, Sulfolan und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Gegenwart einer starken Base durchgeführt. Vorzugsweise verwendet man Alkalimetallhydroxide wie 10 z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid. Besonders bevorzugt ist Kaliumhydroxid in gepulverter Form.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt werden. Als Katalysatoren eignen sich besonders Alkalimetalliodide, vorzugsweise verwendet man 15 Natrium- oder Kaliumiodid.

Die Reaktionstemperaturen können in einem breiten Bereich variiert werden. Allgemein arbeitet man bei Temperaturen zwischen 20°C und 160°C, insbesondere zwischen 60°C und 150°C.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck 20 durchgeführt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt man pro Mol N,N'-disubstituierten Harnstoffes der Formel (II) 0,8 bis 1,0 Mol 1,3-Dihalogenalkan der Formel (III) und 1,8 bis 2,4 Moläquivalente der starken Base ein. Vorzugsweise 25 verwendet man äquimolare Mengen der Verbindungen der Formeln (II) und (III) und die doppelt molare Menge an starker Base.

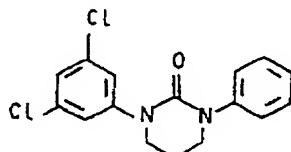
Le A 21 978

- 17 -
- 20 -

In einer bevorzugten Ausführungsform löst man den *N,N*-disubstituierten Harnstoff der Formel (II) zusammen mit der doppelt molaren Menge an starker Base in dem entsprechenden Verdünnungsmittel und gibt danach die äquimolare Menge an 1,3-Dihalogenalkan der Formel (III) zu. Darauf wird die Reaktionsmischung auf die entsprechende Reaktionstemperatur gebracht. Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Nebenprodukte trennt man gegebenenfalls durch fraktionierte Destillation ab.

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen der Formel (I) besitzen bekanntermaßen herbizide Eigenschaften (vgl. EP-A1-0 058 868 und Jap. Pat. Appl. Sho 57-22 109).

Beispiel 1 :



4,8 g (0,17 Mol) N-(3,5-Dichlorophenyl)-N'-phenyl-harnstoff werden in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 20°C bis 25°C zunächst mit 22,8 g (0,4 Mol) Kaliumhydroxidpulver und anschließend mit 34 g (0,17 Mol) 1,3-Dibrompropan versetzt. Man erwärmt 2,5 Stunden auf 90°C und gibt nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung 350 ml Wasser zu. Die Mischung wird dreimal mit jeweils 300 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethanextrakte werden dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Mit 150 ml Toluol wird unumgesetzter Ausgangsharnstoff in kristalliner Form ausgefällt. Dieser kann in eine erneute Reaktion wieder eingesetzt werden. Die Toluollösung wird im Vakuum ein-

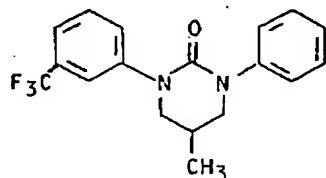
Le A 21 978

BAD ORIGINAL

- 18 -
- 24 -

geengt und der Rückstand in Isopropanol aufgenommen, woraus das
Produkt in farblosen Kristallen auskristallisiert. Man erhält
nach Absaugen und Trocknen 25,1 g (46 % der Theorie) an
1-(3,5-Dichlorphenyl)-3-phenyl-tetrahydropyrimidin-2-on vom
5 Schmelzpunkt 125°C. (Schmelzpunkt einer authentischen Probe
123 - 125°C.)

Beispiel 2 :



Zu 14,0 g (0,05 Mol) N-Phenyl-N'-(3-trifluormethylphenyl)-harn-
10 stoff in 250 ml Dimethylsulfoxid gibt man 6,7 g (0,12 Mol) pul-
verisiertes Kaliumhydroxid und darauf 8,6 g (0,05 Mol) 1-Brom-3-
chlor-2-methylpropan. Nach 3 h bei 90°C lässt man auf Raumtemperatur
abkühlen und gibt 300 ml Wasser zu. Die Mischung wird dreimal mit
je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden
15 mit 300 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im
Vakuum eingeengt. Durch Aufnehmen in 50 ml Toluol, Abkühlen auf
-10°C und Filtrieren erhält man unumgesetzten Ausgangsharnstoff
zurück, der wieder in eine erneute Reaktion eingesetzt werden kann.

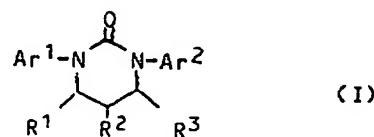
Die Toluollösung wird im Vakuum eingeengt und der semikristalline
20 Rückstand aus Isopropanol/Wasser (5 : 1) umkristallisiert. Man er-
hält so 11,6 g (69 % der Theorie) an 1-(3-Trifluormethylphenyl)-3-
phenyl-tetrahydropyrimidin-2-on vom Schmelzpunkt 116 - 119°C.
(Schmelzpunkt einer authentischen Probe 117 - 120°C.)

- 19 -

- 22 -

In analoger Weise können auch die in der folgenden Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt werden.

Tabelle 3



Bsp. Nr.	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³	Schmelzpunkt (°C)
3			H	H	H	160-161
4			H	H	H	115-117
5			H	H	H	101-103
6			H	H	H	116-117
7			H	H	H	97-98
8			H	H	H	117-118
9			H	H	H	122-123,5
10			H	H	H	117-118

Ie A 21 978

BAD ORIGINAL

3237479

Bsp. Nr.	Ar ¹	Ar ²	- 20 -			Schmelzpunkt (°C)
			R ¹	R ²	R ³	
11			H	H	H	116-118,7
12			H	CH ₃	H	124-126
13			H	H	H	143,5-145
14			H	H	H	119-120
15			H	H	H	170,5-171,5
16			H	H	H	78-79
17			H	H	H	145-147,5
18			H	H	H	117-118
19			H	H	H	157-160
20			H	CH ₃	H	122-125
21			H	H	H	118-121
22			H	H	H	110-111

Le A 21 978

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.